

PAT-NO: JP406277036A
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 06277036 A
TITLE: INCUBATOR
PUBN-DATE: October 4, 1994

INVENTOR-INFORMATION:

NAME **COUNTRY**
TAMAOKI, YUICHI
SHIMIZU, HIROYASU

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME **COUNTRY**
SANYO ELECTRIC CO LTD N/A

APPL-NO: JP05092161
APPL-DATE: March 26, 1993

INT-CL (IPC): C12M001/00 , B01L007/00 , B01L011/02

JS-CL-CURRENT: 435/286.1, 435/303.1

ABSTRACT:

PURPOSE: To provide an incubator capable of quickly and accurately changing the temperature of a reaction sample and enabling an easy maintenance.

CONSTITUTION: This incubator 1 consists of a heat-conductive reaction block 3 holding reaction samples, a heat-conductive heating block 4, a heater 7 heating the heating block 4, a heat-conductive cooling block 5, a cooling device cooling the cooling block 5, a reaction-temperature sensor 21 detecting the temperature of the reaction block 3, a heating-temperature sensor 12 detecting the temperature of the heating block 4, a cooling-temperature sensor 16 detecting the temperature of the cooling block 5 and a transferring apparatus making contact the reaction block 3 with either of the heating block 4 or the cooling block 5 selectively.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-277036

(43)公開日 平成6年(1994)10月4日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 1 2 M 1/00	Z			
B 0 1 L 7/00		7351-4G		
11/02		7351-4G		

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平5-92161

(22)出願日 平成5年(1993)3月26日

(71)出願人 000001889

三洋電機株式会社

大阪府守口市京阪本通2丁目5番5号

(72)発明者 玉置 裕一

大阪府守口市京阪本通2丁目18番地 三洋
電機株式会社内

(72)発明者 清水 宏晏

大阪府守口市京阪本通2丁目18番地 三洋
電機株式会社内

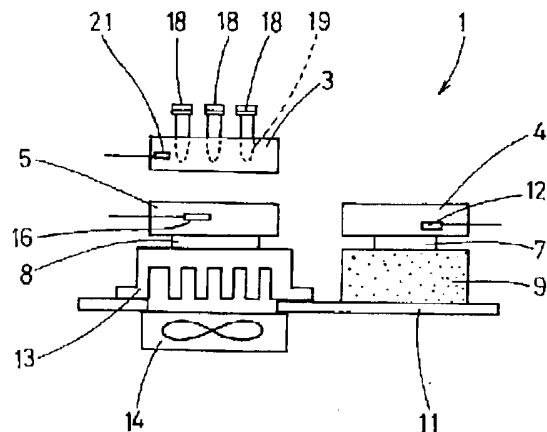
(74)代理人 弁理士 雨笠 敬

(54)【発明の名称】 インキュベータ

(57)【要約】

【目的】 反応試料の温度を迅速、且つ、正確に変化させることができると共に、保守管理も容易としたインキュベータを提供する。

【構成】 インキュベータ1は、反応試料を保持する熱伝導性の反応ブロック3と、熱伝導性の加熱ブロック4と、加熱ブロック4を加熱するヒーター7と、熱伝導性の冷却ブロック5と、冷却ブロック5を冷却する冷却装置8と、反応ブロック3の温度を検出する反応温度センサ21と、加熱ブロック4の温度を検出する加熱温度センサ12と、冷却ブロック5の温度を検出する冷却温度センサ16と、反応ブロック3を加熱ブロック4と冷却ブロック5に択一的に接触させる移送装置を有する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 反応試料を保持する熱伝導性の反応ブロックと、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサと、前記加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサと、前記冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサと、前記反応ブロックを前記加熱ブロックと冷却ブロックに択一的に接触させるための移送手段と、この移送手段を制御すると共に、前記各センサの出力に基づいて前記加熱手段及び冷却手段を制御する制御手段とを具備して成り、この制御手段は、前記反応ブロックが前記加熱ブロックに接触している場合に、前記反応温度センサの出力に基づいて前記加熱手段を制御することにより、前記反応ブロックを所定の高温設定温度に維持し、且つ、前記冷却温度センサの出力に基づいて前記冷却手段を制御することにより、前記冷却ブロックを所定の冷却待機温度に維持すると共に、前記反応ブロックが前記冷却手段に接触している場合は、前記反応温度センサの出力に基づいて前記冷却手段を制御することにより、前記反応ブロックを所定の低温設定温度に維持し、且つ、前記加熱温度センサの出力に基づいて前記加熱手段を制御することにより、前記加熱ブロックを所定の加熱待機温度に維持することを特徴とするインキュベータ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、血液、検体等から採取されたDNA等の反応試料の温度を変化させることにより、増殖等の反応を促進させるためのインキュベータに関するものである。

【0002】

【従来の技術】従来のこの種インキュベータは、例えば実公昭62-44979号公報(C07H21/00)にDNA等の合成装置として示されている。そこに示された合成装置は、ホスホトリエステル法によるDNA或いはRNAの自動合成装置であり、反応器の外周を熱ブロックで覆い、この熱ブロックにペルチェ効果による加熱冷却機能を有したサーモモジュールを装着すると共に、サーモモジュールにはサーミスタを埋設して構成されている。

【0003】ここで、上記ホスホトリエステル法によるDNA等の合成方法は、マスキング・脱保護・乾燥・縮合の4工程をこの順で繰り返すことにより、DNAの増殖を促進する方法であり、そのために、前記合成装置では反応器内にDNAや各種試薬・溶媒を混合した試料を入れ、前記サーミスタによってサーモモジュールの通電を制御して熱ブロックを+42℃に加熱することにより前記マスキング・乾燥・縮合の3工程を行うと共に、サーモモジュールの通電方向を変えて熱ブロックを+20

℃に冷却することにより脱保護工程を行うよう構成されていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、係る従来の装置はサーモモジュールの通電方向を切り換えることにより、試料の加熱及び冷却を行っていたため、熱ブロック及びサーモモジュール自体の熱容量により、加熱から冷却、及び冷却から加熱への温度の変更が迅速に行われず、増殖反応の効率向上に限界がある問題があった。

【0005】そこで、従来では温度の高い水(湯)を貯溜した水槽と、温度の低い水を貯溜した水槽を予め準備して置き、試料を収容した反応容器をこれら水槽内に択一的に没することによって、試料の加熱から冷却、或いは、冷却から加熱への温度変化を迅速に行わせるものが開発されていたが、係る装置では水槽内の水が蒸発するために水量を常に管理しなければならず、また、水垢等の洗浄作業も必要となる等、保守管理が煩雑となる欠点があった。

【0006】本発明は、係る従来の技術的課題を解決するために成されたものであり、反応試料の温度を迅速、且つ、正確に変化させることができると共に、保守管理も容易としたインキュベータを提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明のインキュベータ1は、反応試料を保持する熱伝導性の反応ブロック3と、熱伝導性の加熱ブロック4と、この加熱ブロック4を加熱する加熱手段(ヒーター)7と、熱伝導性の冷却ブロック5と、冷却ブロック5を冷却する冷却手段(冷却装置)8と、反応ブロック3の温度を検出する反応温度センサ21と、加熱ブロック4の温度を検出する加熱温度センサ12と、冷却ブロック5の温度を検出する冷却温度センサ16と、反応ブロック3を加熱ブロック4と冷却ブロック5に択一的に接触させるための移送手段(移送装置)6と、この移送手段(移送装置)6を制御すると共に、各センサ21、12、16の出力に基づいて加熱手段(ヒーター)7及び冷却手段(冷却装置)8を制御する制御手段(マイクロコンピュータ)23とを具備しており、この制御手段(マイクロコンピュータ)23は、反応ブロック3が加熱ブロック4に接触している場合に、反応温度センサ21の出力に基づいて加熱手段(ヒーター)7を制御することにより、反応ブロック3を所定の高温設定温度に維持し、且つ、冷却温度センサ16の出力に基づいて冷却手段(冷却装置)8を制御することにより、冷却ブロック5を所定の冷却待機温度に維持すると共に、反応ブロック3が冷却手段(冷却装置)8に接触している場合は、反応温度センサ21の出力に基づいて冷却手段(冷却装置)8を制御することにより、反応ブロック3を所定の低温設定温度に維持し、

且つ、加熱温度センサ12の出力に基づいて加熱手段（ヒーター）7を制御することにより、加熱ブロック4を所定の加熱待機温度に維持するものである。

【0008】

【作用】本発明のインキュベータ1によれば、反応試料は熱伝導性の反応ブロック3に保持されており、制御手段（マイクロコンピュータ）23は、この反応ブロック3を移送手段（移送装置）6によって加熱ブロック4と冷却ブロック5に択一的に接触させる。加熱ブロック4に接触された反応ブロック3は、加熱ブロック4からの熱伝導により迅速に温度上昇し、以後制御手段（マイクロコンピュータ）23は、反応温度センサ21の出力に基づいて加熱手段（ヒーター）8を制御することにより、反応ブロック3を所定の高温設定温度に維持する。一方、冷却ブロック5に接触された反応ブロック3は、冷却ブロック5からの吸熱により迅速に温度降下し、以後制御手段（マイクロコンピュータ）23は、反応温度センサ21の出力に基づいて冷却手段（冷却装置）8を制御することにより、反応ブロック3を所定の低温設定温度に維持する。これによって、反応試料の温度変化を正確に実現することができる。

【0009】このとき制御手段（マイクロコンピュータ）23は、反応ブロック3が接触されていない冷却ブロック5の温度を、冷却温度センサ16の出力に基づいて冷却手段（冷却装置）8を制御することにより、所定の冷却待機温度に維持しているので、移送手段（移送装置）6により加熱ブロック4から移送されて冷却ブロック5に接触された反応ブロック3を迅速に冷却することができる。また、制御手段（マイクロコンピュータ）23は、反応ブロック3が接触されていない加熱ブロック4の温度を、加熱温度センサ12の出力に基づいて加熱手段（ヒーター）7を制御することにより、所定の加熱待機温度に維持しているので、移送手段（移送装置）6により冷却ブロック5から移送されて加熱ブロック4に接触された反応ブロック3を迅速に加熱することができる。これによって、反応試料の温度を迅速に変化させることができる。

【0010】更に、本発明のインキュベータ1では従来の如き水槽が不要となるので、水の補給や水垢の洗浄等の作業が不要となり、装置の保守管理が極めて容易となるものである。

【0011】

【実施例】次に、図面に基づき本発明の実施例を詳述する。図1は本発明のインキュベータ1の正面図、図2はインキュベータ1の制御装置2の電気回路図をそれぞれ示している。尚、実施例のインキュベータ1は、反応試料としての染色体DNAの熱変性工程と、プライマーとのアニーリング工程と、鎖の伸長工程とを1サイクルとしてこのサイクルを複数回繰り返す所謂PCR法と称されるDNA増殖方法を実現するための装置であり、アル

ミニウム等の熱伝導性材料にて形成された反応ブロック3、加熱ブロック4及び冷却ブロック5と、反応ブロック3を移送する移送手段としての移送装置6（図1では図示せず）と、加熱ブロック4を加熱するための加熱手段としてのヒーター7と、冷却ブロック5を冷却するための冷却手段としての冷却装置8とから構成されている。

【0012】前記ヒーター7は断熱材9を介して支持板11上の一側に取り付けられており、前記加熱ブロック4はこのヒーター7の上面に熱伝導関係に取り付けられている。そして、加熱ブロック4内にはサーミスタから成る加熱温度センサ12が埋設されている。

【0013】前記冷却装置8はベルチェ効果による冷却機能を具備したサーモモジュールから成り、その下面（発熱面）は放熱板13を介して前記支持板11上の他側に取り付けられている。放熱板13の下面には複数の放熱フィンが形成されており、それに対向する支持板11は切り欠かれ、この切欠に対向して放熱を促進するファン14が設けられている。また、冷却ブロック5は前記冷却装置8の上面（吸熱面）に熱伝導関係に取り付けられて、前記加熱ブロック4と所定の間隔を存して並設されており、この冷却ブロック5内にはサーミスタから成る冷却温度センサ16が埋設されている。

【0014】前記移送装置6は図示しないモーター、ギヤ及び支持アーム若しくはベルト等から構成されており、反応ブロック3は前記支持アーム等に取り付けられている。反応ブロック3の上面には、前述の反応試料を収容したチューブ18を収納保持するための複数の保持孔19が形成されており、また、反応ブロック3内にはサーミスタから成る反応温度センサ21が埋設されている。

【0015】前記移送装置6は、係るチューブ18を複数保持した反応ブロック3を前記加熱ブロック4と冷却ブロック5の間で移送し、反応ブロック3の下面を前記加熱ブロック4或いは冷却ブロック5の上面に接触させるものである。このとき、反応ブロック3の下面、加熱ブロック4及び冷却ブロック5の上面は、いずれも水平且つ滑らかな平坦面とされており、これによって、反応ブロック3と加熱ブロック4或いは冷却ブロック5は広い面積で接触し、円滑に熱伝達が行われるように構成されている。

【0016】図2において、制御装置2は制御手段としての汎用マイクロコンピュータ23により構成されており、マイクロコンピュータ23の入力には前記反応温度センサ21、加熱温度センサ12及び冷却温度センサ16の出力が接続され、マイクロコンピュータ23の出力には前記移送装置6、ファン14、ヒーター7及び冷却装置8が接続されている。

【0017】以上の構成で図3及び図4のマイクロコンピュータ23のプログラムを示すフローチャートに基づ

き、図5から図8の動作説明図を参照しながら、本発明のインキュベータ1の動作を説明する。尚、前記熱変性工程における反応試料の設定温度（高温設定温度）は+94℃、前記アニーリング工程及び伸長工程の設定温度（低温設定温度）は+37℃とし、マイクロコンピュータ23は熱変性工程を例えば3分、アニーリング工程と伸長工程を合わせて3分行い、これを1サイクルとして30回（3時間）繰り返すことにより、前記PCR法を実行するものとする。

【0018】そして、反応ブロック3の保持孔19には、前記反応試料を収容したチューブ18を保持させ、動作を開始させる。この初期状態では、マイクロコンピュータ23は移送装置6により、反応ブロック3を図5の如く加熱ブロック4、或いは冷却ブロック5のいずれからも離間させているので、反応ブロック3の温度は常温である。そして、マイクロコンピュータ23は、先ずステップS1にて全てをリセットし、ステップS2にてヒーター7に通電して加熱ブロック4を加熱する。また、加熱温度センサ12の出力に基づき、加熱ブロック4の温度が前記高温設定温度より高い加熱待機温度である+120℃に達したか否かを判断し、達するまでこれを繰り返す。

【0019】ステップS2で加熱ブロック4の温度が+120℃に達したら、以後ステップS7に至るまで係る加熱待機温度を維持すると共に、次にステップS3に進んで今度は冷却装置8に通電し、冷却ブロック5を冷却する。そして、冷却温度センサ16の出力に基づき、冷却ブロック5の温度が冷却待機温度である+20℃に降下したか否かを判断し、降下するまでこれを繰り返す。ステップS3で冷却ブロック5の温度が前記低温設定温度より低い+20℃に達したら、以後ステップS8に至るまで係る冷却待機温度を維持しつつステップS4に進んでマイクロコンピュータ23が機能として有するカウンタをカウントする。

【0020】次に、ステップS5にてマイクロコンピュータ23がその機能として有するタイマをカウントし、ステップS6にて移送装置6を制御し、図6の如く反応ブロック3を加熱ブロック4に接触させる。これによって、加熱ブロック4の熱が反応ブロック3に伝達され始め、チューブ18内の反応試料の加熱が開始される。このとき、反応ブロック3と加熱ブロック4は熱伝導性であり、前述の如く広い面積で接触されているので、加熱ブロック4から反応ブロック3への熱伝達は迅速に行われる。また、加熱ブロック4は待機状態において、高温設定温度（+94℃）よりも高い高温待機温度（+120℃）に維持されているので、反応ブロック3は迅速に加熱されて行くことになる。そして、マイクロコンピュータ23はステップS7にて反応温度センサ21に基づき、反応ブロック3の温度が前記高温設定温度の+94℃に維持されるようにヒーター7の通電を制御する。

【0021】次に、マイクロコンピュータ23はステップS8で冷却温度センサ16に基づき、冷却装置8の通電を制御して冷却ブロック5の温度を前記冷却待機温度の+20℃に維持し続ける。そして、ステップS9にてタイマの積算に基づき、反応ブロック3を加熱ブロック4に接触させてから前記3分の熱変性工程の時間が経過したか否かを判断し、否であればステップS5に戻って以後これを繰り返し、反応ブロック3を高温設定温度（+94℃）に維持し続ける。

【0022】そして、ステップS9にて熱変性時間が経過すると、マイクロコンピュータ23は熱変性工程を終了し、ステップS10に進んで前記タイマをリセットすると共に、ステップS11に進んでタイマのカウントを再開し、ステップS12にて移送装置6を制御し、図7の如く反応ブロック3を加熱ブロック4から離し、図8の如く反応ブロック3を今度は冷却ブロック5に接触させる。これによって、反応ブロック3の熱が冷却ブロック5に吸収され始め、チューブ18内の反応試料の冷却が開始される。このとき、反応ブロック3と冷却ブロック5は熱伝導性であり、前述の如く広い面積で接触されているので、反応ブロック3から冷却ブロック5への熱伝達は迅速に行われる。また、冷却ブロック5は待機状態において、低温設定温度（+37℃）よりも低い低温待機温度（+20℃）に維持されているので、反応ブロック3は迅速に冷却されて行くことになる。そして、マイクロコンピュータ23はステップS13にて反応温度センサ21に基づき、反応ブロック3の温度が前記低温設定温度の+37℃に維持されるように冷却装置8の通電を制御する。

【0023】次に、マイクロコンピュータ23はステップS14で加熱温度センサ12に基づき、ヒーター7の通電を制御して加熱ブロック4の温度を前記加熱待機温度の+120℃に維持する。そして、ステップS15にてタイマの積算に基づき、反応ブロック3を冷却ブロック5に接触させてから前記3分のアニーリング・伸長工程の時間が経過したか否かを判断し、否であればステップS11に戻って以後これを繰り返し、反応ブロック3を低温設定温度（+37℃）に維持し続ける。

【0024】そして、ステップS15にてアニーリング・伸長時間が経過すると、マイクロコンピュータ23はアニーリング・伸長工程を終了し、ステップS16に進んで前記タイマをリセットすると共に、ステップS17に進んで前記カウンタの積算が30回に達しているか否かを判断する。そして、否であればステップS4に戻り、カウンタをカウントして再び前記熱変性工程に移行する。以後、係る熱変性・アニーリング・伸長の各工程をこの順で繰り返し、30回実行したらステップS17からステップS18に進んで動作を終了する。この時点では、DNAの数は最初の10万倍にまで増殖されている。

【0025】係る増殖反応が終了したら、マイクロコンピュータ23は反応ブロック3を冷却ブロック5に接触させ、反応温度センサ21に基づいて冷却装置8を制御することにより、反応ブロック3の温度を例えば+5℃に維持する。それによって、合成したDNAを冷保存する。

【0026】このように、本発明のインキュベータ1によれば、反応試料の温度を迅速、且つ、確実に高温設定温度(+94℃)と低温設定温度(+37℃)の間でサイクルさせることができるので、DNA等の増殖効率を著しく向上させることができる。特に、従来の如く水槽を使用しないので、水の補給や水垢の洗浄等の保守・点検作業が不要となり、保守管理が極めて簡素化される。

【0027】尚、実施例では所謂PCR法によるDNAの増殖に本発明のインキュベータ1を適用したが、それに限らず、反応試料の温度を高温と低温に変化させる各種操作に適用可能であることは言うまでも無い。

【0028】また、上記の説明では反応ブロック3を移送させて説明したが、反応ブロック3を固定し、加熱ブロック4と冷却ブロック5とを取り付けた支持板11を移送したり、反応ブロック3を上下に動かすとともに、加熱ブロック4と冷却ブロック5とを取り付けた支持板11を水平方向に動かしたりして反応ブロック3の温度を制御しても同様な効果を有することは言うまでも無い。

【0029】

【発明の効果】以上詳述した如く本発明によれば、反応ブロックに保持された反応試料の温度を迅速、且つ、正確に変化させることができるので、反応作業効率を著しく向上させることが可能となる。特に、従来の如き水槽が不要となるので、水の補給や水垢の洗浄等の作業も不要となり、保守管理が極めて容易となるものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のインキュベータの正面図である。

【図2】本発明のインキュベータの制御装置の電気回路図である。

【図3】本発明のインキュベータの制御装置のマイクロコンピュータのプログラムを示すフローチャートである。

【図4】本発明のインキュベータの制御装置のマイクロコンピュータのプログラムを示すフローチャートである。

【図5】本発明のインキュベータの動作を説明するインキュベータの正面図である。

【図6】同じく本発明のインキュベータの動作を説明するインキュベータの正面図である。

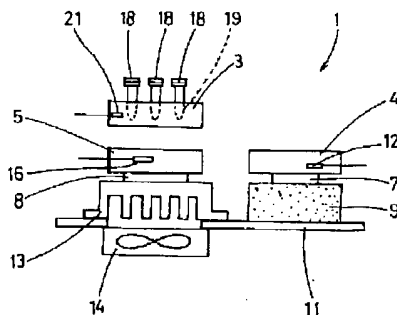
【図7】同じく本発明のインキュベータの動作を説明するインキュベータの正面図である。

【図8】同じく本発明のインキュベータの動作を説明するインキュベータの正面図である。

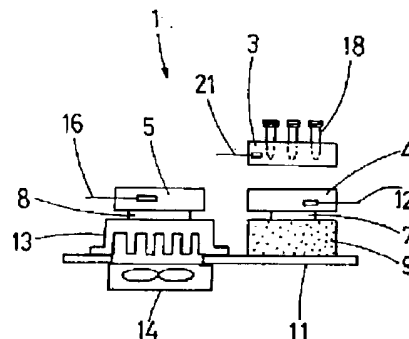
【符号の説明】

- 1 インキュベータ
- 2 制御装置
- 3 反応ブロック
- 4 加熱ブロック
- 5 冷却ブロック
- 6 移送装置
- 7 ヒーター
- 8 冷却装置
- 12 加熱温度センサ
- 16 冷却温度センサ
- 21 反応温度センサ
- 23 マイクロコンピュータ

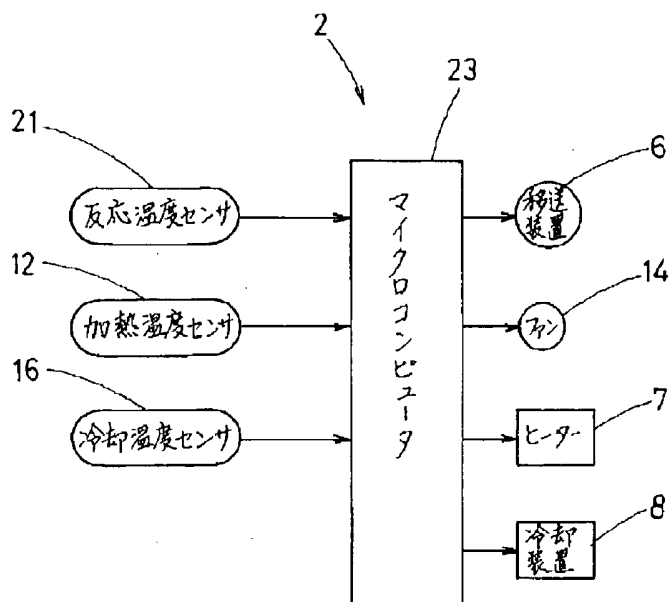
【図1】



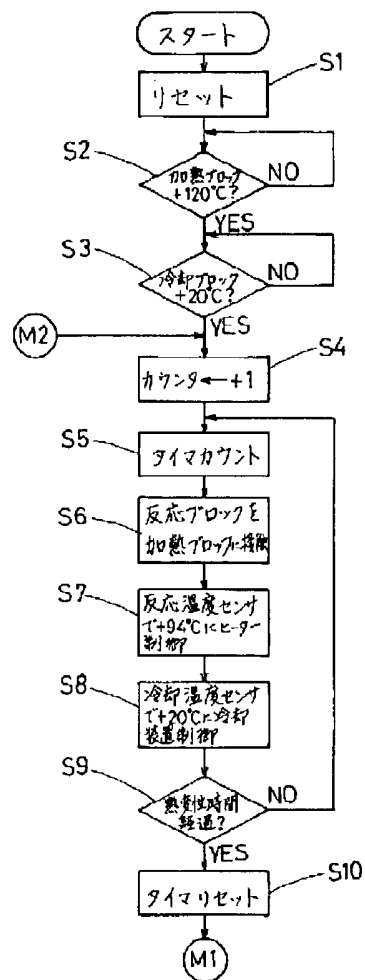
【図5】



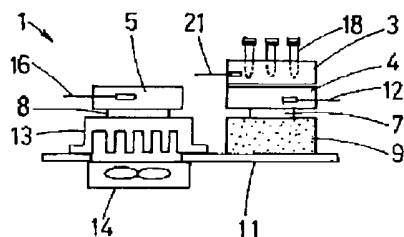
【図2】



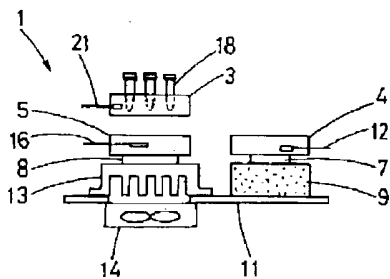
【図3】



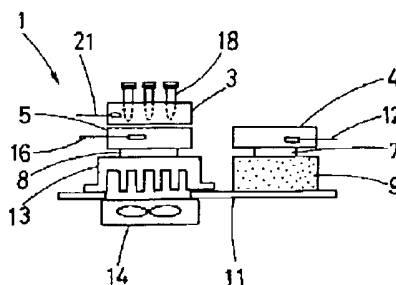
【図6】



【図7】



【図8】



【図4】

